



# Plantas medicinais como alternativa terapêutica para aumento da resistência imunológica

Graziella Silvestre Marques<sup>1</sup>, Caio César de Andrade Rodrigues Silva<sup>1</sup>, Williana Tôrres Vilela<sup>1</sup>, Camila Bezerra Melo Figueirêdo<sup>1</sup>, Anna Carolina Araújo Ferreira Silva<sup>1</sup>, Rosali Maria Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Pedro José Rolim Neto<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Recife, PE, Brasil.

<sup>1,2</sup>Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Recife, PE, Brasil.

## RESUMO

A modulação do sistema imune na prevenção e tratamento de doenças têm sido um assunto de interesse há muitos anos, de modo que muitas pesquisas tem dado ênfase à investigação de novas drogas imunomoduladoras, sobretudo de origem natural. Portanto, a fim de proporcionar uma fonte de informação atualizada, o presente artigo apresenta uma revisão de plantas medicinais com atividade imunoestimulante evidenciadas em estudos recentes. Verificou-se nestes estudos que uma grande variedade de famílias apresentam espécies com atividade imunoestimulante, contudo, as famílias Euphorbiaceae, Fabaceae, Moraceae, Rubiaceae and Zingiberaceae foram as mais relatadas.

Palavras-chave: Imunodeficiência. Terapia imunoestimulante. Plantas Mediciniais.

## INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é constituído por uma intrincada rede de órgãos, células e moléculas que interagem para manter a homeostase do organismo (Cruvinel *et al.*, 2010), estando envolvido na etiologia e mecanismos fisiopatológicos de muitas enfermidades (Gaur *et al.*, 2009; Archana, 2011). Sendo assim, a modulação do sistema imune para prevenção e tratamento de doenças tem sido foco de interesse há muitos anos (Gaur *et al.*, 2009; Alamgir & Uddin, 2010). De um modo geral, a modulação do sistema imunológico pode ser obtida por estimulação, com agentes imunoestimulantes, ou supressão, com agentes imunossupressores (Gaur *et al.*, 2009; Archana, 2011). Os imunossupressores podem ser utilizados no controle da resposta imunitária patológica, como se observa em doenças auto-imunes; já os imunoestimulantes atuam aumentando a resistência imunológica de indivíduos que apresentam imunodeficiência (Alamgir & Uddin, 2010), em virtude das diversas condições existentes, sendo a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), a causa conhecida (Castro *et al.*, 2008) e a desnutrição, a mais prevalente no mundo (Chinen *et al.*, 2008).

O princípio fundamental da abordagem terapêutica imunomoduladora surgiu nos tempos antigos, através do emprego de plantas medicinais e seus produtos no tratamento de diversas doenças através da modulação do sistema imune (Archana, 2011). E no cenário atual, os compostos naturais continuam em foco, como uma importante fonte de imunomoduladores (Alamgir & Uddin, 2010), sobretudo com ação imunoestimulante (Gaur *et al.*, 2009), permitindo assim o desenvolvimento e planejamento racional de novos medicamentos. Este é um sinal do avanço e do grande progresso que tem havido nos últimos anos na busca de terapias alternativas e no uso terapêutico de produtos naturais (Archana, 2011). Portanto, a fim de proporcionar uma fonte de informação atualizada para os interessados em desenvolver pesquisas com espécies vegetais que aumentam a resistência imunológica, o presente artigo apresenta uma revisão sobre os estudos

*Autor correspondente:* Pedro José Rolim Neto, Docente Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPE, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM), Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil. E-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br

recentes acerca da avaliação da atividade imunostimulante de plantas medicinais e seus derivados, relatados entre 2012 e primeiro trimestre de 2013. Ademais, também serão discutidos alguns aspectos relevantes acerca das imunodeficiências e terapias imunostimulantes.

#### SISTEMA IMUNOLÓGICO E IMUNODEFICIÊNCIAS

O sistema imunológico, também conhecido como sistema imunitário ou imune, compreende todos os mecanismos pelos quais os organismos mantêm sua integridade frente a agentes invasores (Cruvinel *et al.*, 2010), evitam surgimento de doenças auto-imunes (Castro *et al.*, 2008), além de promoverem a vigilância contra tumores e rejeição de enxertos não compatíveis (Dornas *et al.*, 2010). Os mecanismos envolvidos na função imunológica podem ser inespecíficos, constituindo a imunidade inata ou natural, e específicos, constituindo a imunidade adquirida ou adaptativa. Maiores detalhes acerca do sistema imunitário podem ser obtidos nos estudos de Cruvinel *et al.* (2010) e Mesquita Júnior *et al.* (2010). Vale ressaltar que os mecanismos do sistema imune inato e adquirido atuam sinergicamente para manter a integridade e resistência do organismo. De modo que qualquer desequilíbrio em alguma etapa da resposta imunológica pode resultar em uma inabilidade de controlar infecções e desenvolvimento de tumores (Rezaee *et al.*, 2006; Dornas *et al.*, 2010).

As anormalidades do sistema imune, comumente conhecidas como imunodeficiências, são classificadas como primárias ou congênitas, quando as desordens são de origem genética, e secundárias ou adquiridas, quando advêm de uma causa externa ao sistema imunológico (Dornas *et al.*, 2010). As imunodeficiências secundárias são mais comuns, e podem ser adquiridas através da exposição a uma variedade de fatores extrínsecos, incluindo agentes infecciosos, medicamentos, desnutrição, doenças metabólicas, doenças neoplásicas, doenças genéticas, idade, cirurgias, traumas, e condições ambientais adversas, que podem afetar tanto a imunidade inata como a adaptativa, de diversas maneiras e com gravidades distintas (Chinen *et al.*, 2008; Dornas *et al.*, 2010). Enquanto algumas condições são mais comuns em países em desenvolvimento, como a AIDS e desnutrição, as causas iatrogênicas são mais comuns em países desenvolvidos (Castro *et al.*, 2008). Embora as anormalidades secundárias possam afetar a imunidade inata e adaptativa, com manifestações clínicas geralmente heterogêneas (Chinen *et al.*, 2008), um espectro similar de doenças, caracterizado por infecções recorrentes ou persistentes frequentemente atinge pacientes imunossuprimidos (Dornas *et al.*, 2010).

Além disso, as desordens imunológicas também podem ser um fator risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas, particularmente daqueles associadas à etiologia infecciosa (Grulich *et al.*, 2007). Dentre os tumores mais comuns, destaca-se o sarcoma de *Kaposi*, uma das primeiras doenças oportunistas reconhecidas na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) e ainda o

tumor maligno mais comum na AIDS (Pivovar *et al.*, 2013). De forma similar, evidências científicas demonstram que a terapia com imunossuppressores também aumenta o risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas associadas à etiologia infecciosa (Francis & Berg, 2013). Sephton e colaboradores (2009) destacaram ainda a relação existente entre depressão, estresse e função imune no contexto do câncer de mama avançado.

Portanto, ao considerar um diagnóstico de imunodeficiência, os médicos devem estar atentos aos diversos fatores que afetam o sistema imune (Chinen *et al.*, 2008), recorrendo a terapias capazes de exercer ação imunostimulante (Benmebarek *et al.*, 2013).

#### TERAPIAS IMUNOESTIMULANTES

Os agentes imunostimulantes constituem uma terapia alternativa à quimioterapia convencional para uma variedade de condições patológicas associadas à deficiência imunológica, atuando através de vários mecanismos, comumente relacionados ao sistema imune inato (Benmebarek *et al.*, 2013). Em virtude dos imunostimulantes atuarem sobre a resposta imune não-específica, a “memória” do sistema imunológico não é afetada. Por conta disso, geralmente são utilizados periodicamente ou de maneira contínua (Frasson, 2004).

Diversos agentes tem sido utilizados na terapia imunostimulante, a exemplo das imunoglobulinas humanas (Siqueira, 2012; Kovalhulk, 2013) e suplementação com arginina, glutamina e vitamina D (Marques *et al.*, 2010). As preparações de imunoglobulina humana para uso terapêutico podem ser poli-específicas ou específicas. As poli-específicas, são utilizadas por via intravenosa, embora haja relatos de utilização por via subcutânea, intratecal, oral e até intra-auricular e têm como componente principal a Imunoglobulina G (Kovalhulk, 2013). Já as específicas são aquelas que possuem altos títulos de anticorpos específicos, como a imunoglobulina antivaricela; e podem ser usadas por via intravenosa ou intramuscular, dependendo do tipo de produto e fabricante (Siqueira, 2012). Contudo, precauções devem ser tomadas para evitar potenciais complicações como, isquemia transitória ou complicações tromboembólicas (Siqueira, 2012; Kovalhulk, 2013).

Já a arginina e glutamina constituem nutrientes com importante efeito imunomodulador, podendo ser empregadas na suplementação de paciente imunossuprimidos. Enquanto a arginina é precursora do óxido nítrico (NO) e aumenta a resposta dos linfócitos T, a glutamina é um substrato essencial para proliferação de enterócitos, macrófagos e fibroblastos (Pereira, 2007). Embora a glutamina livre não possa ser incluída em terapias nutricionais devido a sua instabilidade durante estocagem e esterilização pelo calor, existem evidências que a glutamina, presente em dipeptídeos sintéticos, como a L-alanil-L-glutamina possui eficiência em humanos (Bonet & Grau, 2007).

De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade

adquirida (Marques *et al.*, 2010). Estudos atuais têm relacionado a deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, como Esclerose Múltipla e Lupus Eritematoso Sistêmico (Marques *et al.*, 2010). Embora pouco se tenha conhecimento sobre os efeitos da reposição da vitamina D na prevenção e tratamento dessas doenças, estudos em modelos experimentais e com humanos apontam efeitos benéficos dessa suplementação (Pludowski *et al.*, 2013; Marques *et al.*, 2010). Deve-se estar atento, no entanto, aos efeitos tóxicos da suplementação excessiva, tendo em vista que as intoxicações por vitamina D têm sido relatadas com maior frequência nos últimos anos (Ökzan *et al.*, 2012).

#### PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADE IMUNOESTIMULANTE

A imunomodulação conferida por derivados vegetais tem sido alvo de avaliação há muitos anos, e permanece como um importante foco de pesquisa, de modo que nos últimos anos, vários extratos, compostos e formulações têm sido patenteados, demonstrando o grande potencial existente para a descoberta de agentes imunomoduladores de origem natural (Alamgir & Uddin, 2010), sobretudo com ação imunostimulante; pois esta atividade tem sido extensivamente relatada em plantas, havendo ainda uma quantidade limitada de produtos imunossupressores (Gaur *et al.*, 2009).

Conforme demonstrado no Quadro 1, uma grande variedade de famílias possuem representantes com atividade imunostimulante; contudo, nos estudos mais recentes algumas apareceram com maior frequência, como por exemplo, as famílias Euphorbiaceae, Fabaceae, Moraceae e Rubiaceae. Além das espécies relacionadas no Quadro 1, várias outras tem sido citadas na literatura ao longo do anos, tais como: *T. occidentalis* (Sunila *et al.*, 2011), *Panax ginseng* (Song *et al.*, 2012), *Ocimum sanctum*, *Phyllanthus niruri*, *Crossandra infundibuliformis* e *Mentha piperita* (Kumar, 2013).

Pode-se citar ainda *Eleutherine americana*, utilizada contra o câncer de mama em populações locais da Indonésia (Song *et al.*, 2009); *Quillaja saponária* que tem sido testada como adjuvante em vacinas (Kushwaha *et al.*, 2012); e *Trigonella foenum graecum*, que tem sido usada em na medicina tradicional Ayurveda e Unani no Sul da Ásia (Bin-Hafeez *et al.*, 2003). Algumas plantas, inclusive, possuem eficácia e segurança clínica comprovadas, como as espécies *B. tinctoriae*, *E. pallidae*/ *E. purpureae* e *T. occidentalis*, que compõem o Esberitox®N, um fitoterápico produzido na Alemanha pela Aspen Pharmacare® (Australiá) que aumenta a imunorresistência do organismo (Esberitox, 2013).

O Esberitox®N vem sendo utilizado no tratamento dos sintomas do resfriado comum; fortalecimento do sistema imunológico de indivíduos com uma suscetibilidade aumentada para infecções, causadas por estresse, falta de sono, ou tensão nervosa; e como terapia concomitante durante antibioticoterapia (Esberitox, 2013).

No que diz respeito às partes vegetais recentemente estudadas (Quadro 1), verificou-se uma maior frequência de utilização de folhas e raízes; e em relação à forma de intervenção, destacaram-se as análises com extratos brutos aquosos e etanólicos, embora algumas frações e substâncias isoladas também tenham sido avaliadas, tendo sido apontando uma diversidade de metabólitos como possíveis responsáveis pela melhoria da resposta imune, dentre os quais figuram os flavonoides, taninos, polissacarídeos, saponinas e alcaloides; em conformidade com o estudo de revisão feito por Kumar *et al.* (2012a).

Vale ressaltar, que mesmo diante desta diversidade, os polissacarídeos e flavonoides tem se destacado dentre os demais grupos químicos de metabólitos vegetais. Muitos polissacarídeos têm evidenciado ação imunostimulante através da capacidade de regular a função dos macrófagos (Pereira, 2011; Jiao *et al.*, 2012), de ativar o sistema complemento, de induzir a quimiotaxia de leucócitos (Pereira, 2011) e de estimular a imunidade humoral e celular (Xu *et al.*, 2012); Da mesma forma, vários estudos têm indicado que os flavonoides exercem atividades imunostimulante, como relatado nos estudos de Nworu *et al.* (2010) e Kumar *et al.* (2012a). Maiores detalhes acerca da ação imunomoduladora dos metabólitos vegetais podem ser obtidos no estudo de Kumar *et al.* (2012a).

Somados aos resultados promissores demonstrados nos ensaios *in vitro* e *in vivo* (Quadro 1), os experimentos mais recentes têm identificado os possíveis mecanismos de ação envolvidos no fortalecimento do sistema imunológico, demonstrando uma forte atuação dos derivados vegetais na modulação da resposta imunitária não específica, como evidenciado com maior prevalência para os mecanismos e estudos dispostos no Quadro 2.

Outros mecanismos também têm sido relatados, como, por exemplo, o aumento de NO em *Prunus cesarus* (Abid *et al.*, 2012), *Tinospora cordifolia* (Aranha *et al.*, 2012), *Morus alba* (Kim *et al.*, 2013), *Alchornea cordifolia* (Kouakou *et al.*, 2013), *Limoniastrum guyonianum* (Krifa *et al.*, 2013), *Uncaria tomentosa* (Lenzi *et al.*, 2013), o aumento da atividade das células NK *Ligustrum purpurascens* (Song *et al.*, 2012), *Limoniastrum guyonianum* (Krifa *et al.*, 2013), o aumento da adesão de neutrófilos *Barleria prionitis* (Ghule & Yeole, 2012), *Allium sativum* (Talpur & Ikhwanuddin, 2012), *Zingiber officinale* (Talpur *et al.*, 2013), o aumento de esplenócitos *Prunus cesarus* (Abid *et al.*, 2012), *Tinospora cordifolia* (Aranha *et al.*, 2012), *Limoniastrum guyonianum* (Krifa *et al.*, 2013), o aumento de imunoglobulinas *Prunus cesarus* (Abid *et al.*, 2012), *Barleria prionitis* (Ghule & Yeole, 2012), o aumento de lisozimas *Allium sativum* (Talpur & Ikhwanuddin, 2012), *Azadirachta indica* (Kumar *et al.*, 2013; Talpur & Ikhwanuddin, 2013), *Sophora flavescens* (Wu *et al.*, 2013) e o aumento da transcrição de Fator Nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) *Alchornea cordifolia* (Kouakou *et al.*, 2013); o que reforça ainda mais o grande potencial imunomodulador existente no reino vegetal. Contudo é importante frisar que estes mecanismos podem variar

Quadro 1. Plantas medicinais com atividade imunoestimulante relatadas entre 2012 a início de 2013

| Espécie vegetal / Família  | Parte / Metabólito                             | Dose mais efetiva (modelo)              | Referência                         |
|--|--|---|------------------------------------|
| <i>Acalypha indica</i> / Euphorbiaceae 2   | -  | 250 e 2000 mg/kg (iv-c)                 | Yogeeswaran <i>et al.</i> , 2012   |
| <i>Alchornea cordifolia</i> / Euphorbiaceae  | Folha / Pls                                    | 100 µg/mL (ivt)*                        | Kouakou <i>et al.</i> , 2013       |
| <i>Allium sativum</i> / Alliaceae  | Bulbo  | 5, 10, 15 e 20 g/Kg (iv-p)              | Talpur & Ikhwanuddin, 2012         |
| <i>Aloe arborescens</i> / Asphodelaceae  | Folha  | 1,2 mg/mL (ivt)                         | Picchiatti <i>et al.</i> , 2013    |
| <i>Azadirachta indica</i> / Meliaceae  | Folha / Ams                                    | 800 µg/kg (iv-cm)                       | Kumar <i>et al.</i> , 2012b        |
|  | Folha / Flv, Tan, Sap, Ter                     | 2, 3, 4 e 5 g/kg (iv-p)                 | Talpur & Ikhwanuddin, 2013         |
|  | Triterpenóide                                  | 4g/kg ração (iv-p)                      | Kumar <i>et al.</i> , 2013         |
| <i>Barleria prionitis</i> / Acanthaceae  | Parte aérea / Gi                               | 200 µg/mL (ivt), 200 mg/kg (iv-cm)      | Ghule & Yeole, 2012                |
| <i>Curcuma longa</i> / Zingiberaceae 2   | Rizoma   | 50 mg/kg                                | Chakraborty & Sengupta, 2012       |
| <i>Cynodon dactylon</i> / Poaceae  | -  | 5,0% (iv-p)                             | Kaleeswaran <i>et al.</i> , 2012   |
|  | -  | 250 e 2000 mg/kg (iv-c)                 | Yogeeswaran <i>et al.</i> , 2012   |
| <i>Echinacea purpúrea</i> / Asteraceae e<br><i>Uncaria tomentosa</i> / Rubiaceae 2 | -  | 2 e 4 g/kg (iv-c)                       | Medina-Beltrán <i>et al.</i> 2012  |
| <i>Ficus benghalensis</i> / Moraceae 2   | Raiz   | 200 µg/mL (iv-p)                        | Verma <i>et al.</i> , 2012         |
| <i>Gentiana olivieri</i> / Gentianaceae  | Flor   | 200 mg/kg (iv-cm)                       | Singh <i>et al.</i> , 2012         |
| <i>Ligustrum purpurascens</i> / Oleaceae   | Folha / Gf                                     | 0,44 e 1,32 g/kg (ivt e iv-cm)          | Song <i>et al.</i> , 2012          |
| <i>Limoniastrum guyonianum</i> /<br>Limoniaceae                                    | Vesícula / Flv                                 | 25 e 50 µg/mL (ivt)                     | Krifa <i>et al.</i> 2013           |
| <i>Morus alba</i> / Moraceae   | Fruto / Alc pirrólico                          | 3, 10, 30, 100 µM (ivt)*                | Kim <i>et al.</i> 2013             |
| <i>Picrorrhiza kurroa</i> / Scrophulariaceae                                       | -  | 250 e 2000 mg/kg (iv-c)                 | Yogeeswaran <i>et al.</i> , 2012   |
| <i>Prunus cerasus</i> / Rosaceae   | Fruto / Isoflavona                             | 50 mg/Kg (iv-cm)                        | Abid <i>et al.</i> , 2012          |
| <i>Pueraria thunbergiana</i> / Fabaceae 2  | Folha  | 1,0 e 2,0% (iv-p)                       | Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012c |
| <i>Siegesbeckia glabrescens</i> / Compositae                                       | -  | 1,0 e 2,0% (iv-p)                       | Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012b |
| <i>Sophora flavescens</i> / Fabaceae   | Raiz   | 0,1% (iv-p)                             | Wu <i>et al.</i> , 2013            |
| <i>Stachys mialhesi</i> / Lamiaceae  | Parte aérea                                    | 500 mg/kg (iv-cm)                       | Benmebarek, 2013                   |
| <i>Suaeda maritima</i> / Chenopodiaceae  | -  | 0,1 e 1,0% (iv-p)                       | Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012d |
| <i>Tinospora cordifolia</i> / Menispermaceae                                       | Caulé / Ptn                                    | 1, 5 e 10 µg/mL (ivt)                   | Aranha <i>et al.</i> , 2012        |
|  | Caulé / Gnf                                    | 0,1; 0,25; 0,5; 1; 5,0; 10 µg/mL (ivt)* | Sharma, <i>et al.</i> , 2012       |
| <i>Uncaria tomentosa</i> / Rubiaceae   | Raiz e caule / Af; Flv; Pls; Ptn; Tan e Alc ox | 80 e 160 µg/m (ivt)*                    | Lenzi <i>et al.</i> , 2013         |
|  | -  | 250 e 2000 mg/kg (iv-c)                 | Yogeeswaran <i>et al.</i> , 2012   |
| <i>Withania somnifera</i> / Solanaceae   | Raiz / Esteróide                               | 10 mg/kg (ivt e iv-cm)*                 | Kushwaha <i>et al.</i> 2012        |
|  | Raiz   | 0,1 e 1% (iv-c)                         | Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012a |
|  | Rizoma   | 120 mg/kg (ivt e iv-cm)                 | Chakraborty & Sengupta, 2012       |
| <i>Zingiber officinale</i> / Zingiberaceae   | Raiz / Alc f                                   | 2,5 e 5 mg/kg (iv-c)                    | Chang <i>et al.</i> 2012           |
|  | Rizoma / Pol, Flv, Sap, Tan                    | 2, 3, 5, 10 g/ Kg (iv-p)                | Talpur <i>et al.</i> , 2013        |
|  | -  | 250 e 2000 mg/kg (iv-c)                 | Yogeeswaran <i>et al.</i> , 2012   |

Legenda: ivt – *in vitro*; iv-c – *in vivo* camarão; iv-p – *in vivo* peixe; in-cm – *in vivo* camundongo; Pls – polissacarídeo; Ams – Aminossacarídeo; Flv – Flavonóides; Tan – Tanino; Sap – Saponina; Ter – Terpeno; Gi – Glicosídeo iridoide; Gf - Glicosídeo feniletanoide; Alc – Alcaloide; Gnd – Glicosídeo norditerpênico furânico; Ptn – proteína, Af – Ácido fenólico; Pol – Polifenóis; Alc f – Alcanona fenólica. \*A depender da forma de intervenção avaliada.

conforme a dose administrada, como demonstrado por Harikrishnan *et al.* (2012a); Harikrishnan *et al.* (2012b); Harikrishnan *et al.* (2012c); Harikrishnan *et al.* (2012d); Medina-Beltrán *et al.* (2012); Song *et al.* (2012); Talpur & Ikhwanuddin (2012); Yogeeswaran *et al.* (2012); Lenzi *et al.* (2013); Talpur & Ikhwanuddin (2013); e Talpur (2013).

Alguns destes mecanismos também estão sendo relacionados a outras atividades, tal como o aumento de NO com a atividade antitumoral. Estudos relatam que o NO é um importante sinalizador associado a processos fisiológicos, dentre eles, a destruição de células tumorais por macrófagos (Aranha *et al.*, 2012). De modo que o

aumento de NO pode ser uma das causas da frequente associação da atividade antitumoral e imunoestimulante, demonstrada para diversas espécies, tais como: *Sophora flavescens* (Bai *et al.*, 2012) e *T. occidentalis* (Sunila *et al.*, 2011). Ademais, outras atividades também têm sido demonstradas em associação com a atividade imunoestimulante, como a atividade anti-inflamatória citada por Ahn *et al.*, 2013 para diversas algas marinhas; e as atividades anti-inflamatória, antibiótica, antioxidante e hepatoprotetora mencionada na literatura para os glicosídeos feniletanóides presentes em *L. Purpurascens* (Song *et al.*, 2012).

Quadro 2. Principais mecanismos de ação relacionados a atividade imunoestimulante dos derivados vegetais listados no Quadro 1

| Mecanismo de ação                     | Referência  |
|---------------------------------------|---|
| Aumento da atividade fagocítica       | Abid <i>et al.</i> , 2012; Aranha <i>et al.</i> , 2012; Chang <i>et al.</i> , 2012; Ghule & Yeole, 2012; Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012c; Talpur & Ikhwanuddin, 2012; Sharma, <i>et al.</i> , 2012; Song <i>et al.</i> , 2012; Verma <i>et al.</i> , 2012; Kim <i>et al.</i> , 2013; Krifa <i>et al.</i> , 2013; Talpur & Ikhwanuddin, 2013.   |
| Aumento da proliferação de leucócitos | Neutrófilos (Ghule & Yeole, 2012; Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012d; Talpur & Ikhwanuddin, 2012; Talpur & Ikhwanuddin, 2013; Talpur <i>et al.</i> , 2013); Basófilos / eosinófilos (Talpur & Ikhwanuddin, 2012; Talpur & Ikhwanuddin, 2013); e Linfócitos (Abid <i>et al.</i> , 2012; Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012c; Harikrishnan <i>et al.</i> , 2012d; Kumar <i>et al.</i> , 2012; Kushwaha <i>et al.</i> , 2012; Talpur & Ikhwanuddin, 2012; Talpur & Ikhwanuddin, 2013; Talpur <i>et al.</i> , 2013). |
| Aumento da produção de citocinas      | IL-1, IL-10, GM-CSF (Kouakou <i>et al.</i> , 2013); IL-2 (Kumar <i>et al.</i> , 2012); IL-6 (Kouakou <i>et al.</i> , 2013; Lenzi <i>et al.</i> , 2013); TNF- $\alpha$ (Abid <i>et al.</i> , 2012; Kim <i>et al.</i> , 2013; Kouakou <i>et al.</i> , 2013; Lenzi <i>et al.</i> , 2013); IL-4, IFN- $\gamma$ (Abid <i>et al.</i> , 2012; Kushwaha <i>et al.</i> , 2012).  |

Legenda: IL-Interleucina, GM-CSF - Fator de Estimulação de Colônias Granulócitos-Macrófagos, TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral alfa, IFN- $\gamma$  - interferon gama.

## CONCLUSÃO

Verificou-se que o emprego de espécies vegetais no aumento da resistência imunológica encontra-se respaldado em uma pluralidade de estudos científicos com diferentes modelos experimentais, sendo a propriedade imunoestimulante atribuída à presença de diferentes compostos, como flavonoides, taninos, polissacarídeos, saponinas e alcaloides, presentes em diferentes partes da planta; e a diversos mecanismos, particularmente associados ao sistema imune não específico. Trata-se então de um relevante campo de pesquisa, onde é necessário um envolvimento interdisciplinar, para delineamento de produtos aplicáveis terapêuticamente, ramo que ainda enfrenta diversos desafios relacionados à deficiência imunológica.

## ABSTRACT

*Medicinal plants as an alternative therapy to increase immune resistance*

**The immune system modulation in disease prevention and treatment has been the subject of interest for many years, so that many studies have emphasized the immunomodulatory drugs research, especially from natural origin. So, in order to provide a current information source, this paper presents a review of the medicinal plants with immunostimulatory activity evidenced in recent studies. It was found in these studies that a wide variety of families presents species with immunostimulating activity, however the Euphorbiaceae, Fabaceae Moraceae, Rubiaceae and Zingiberaceae families were more reported.**

Keywords: Immunodeficiency. Immunostimulant therapy. Medicinal Plants.

## REFERÊNCIAS

Abid S, Khajuria A, Parvaiz Q, Sidiq T, Bhatia A, Singh S, Ahmad S, Randhawa MK, Satti NK, Dutt P. Immunomodulatory studies of a bioactive fraction from the fruit of *Prunus cerasus* in BALB/c mice. *Int Immunopharmacol.* 2012;12:626-34.

Alamgir M, Uddin SJ. Recent advances on the ethnomedicinal plants as immunomodulatory agents. *Ethnomedicine*. In: Chattopadhyay D. editor. *Ethnomedicine: A Source of Complementary Therapeutics*. Kerala, India: Research Signpost; 2010:227-44.

Ahn G, Bing S J, Kang Sung-Myung, Lee Won-Woo, Lee Seung-Hong, Matsuda H, Tanaka A, Cho Ik-Hyun, Jeon You-Jin, Jee Y. The JNK/NF $\kappa$ B pathway is required to activate murine lymphocytes induced by a sulfated polysaccharide from *Ecklonia cava*. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(3):2820-9.

Aranha I, Clement F, Venkatesh YP. Immunostimulatory properties of the major protein from the stem of the Ayurvedic medicinal herb, guduchi (*Tinospora cordifolia*). *J Ethnopharmacol.* 2012;139:366-72.

Archana, Jatawa S, Paul R, Tiwari A. Indian Medicinal Plants: A Rich Source of Natural Immuno-Modulator. *Int J Pharmacol.* 2011;7(2):198-205.

Bai L, Zhu LY, Yang BS, Shi LJ, Liu Y, Jiang AM, Zhao LL, Song G, Liu TF. Antitumor and immunomodulating activity of a polysaccharide from *Sophora flavescens* Ait. *Int J Biol Macromol.* 2012;51(5):705-9.

Benmebarek A, Zerizer S, Laggoune S, Kabouche Z. Immunostimulatory activity of *Stachys mialhesi* de Noé. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(2):1-4.

Bin-Hafeez B, Haque R, Parvez S, Pandey S, Sayeed I, Raisuddin S. Immunomodulatory effects of fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) extract in mice. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(2):257-65.

Bonet A, Grau T. La glutamina, aminoácido indispensable casi un en el enfermo crítico. *Med Intens.* 2007;31(7):402-6.

Castro BA. The immunocompromised pediatric patient and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(3):611-26.

Chakraborty B, Sengupta M. Boosting of nonspecific host response by aromatic spices turmeric and ginger in immunocompromised mice. *Cell Immunol.* 2012;280(1):92-100.

Chang YP, Liu CH, Wu CC, Chiang CM, Lian JL, Hsieh SL. Dietary administration of zingerone to enhance growth, non-specific immune response, and resistance to *Vibrio alginolyticus* in Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) juveniles. *Fish Shellfish Immunol.* 2012;32(2):284-90.

- Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):288-92.
- Cruvinel WM, Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, Andrade LEC. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(4):434-61.
- Dornas PB, Robazzi TCMV, Silva LR. Imunodeficiência primária: quando investigar, como diagnosticar. *Pediatria*. 2010;32(1):51-62.
- Esberitox, 2013 [Internet]. Quanstar Biotech [Acesso 2014 Jan 21]. Disponível em: <http://esberitox.quanstarbiotech.com/philippines/index.cfm?&menuid=5.Sdn Bhd®>.
- Francis S, Berg D. Reducing Skin Malignancy Risk in Organ transplant Recipients. *Skin Therapy Lettr*. 2013;18(1):1-3.
- Gaur K, Kori ML, Nema RK. Comparative *screening* of immunomodulatory activity of hydro-alcoholic extract of hibiscus *Rosa sinensis* Linn. and ethanolic extract of *Cleome gynandra* Linn. *Global J Pharmacol*. 2009;3(2):85-9.
- Ghule BV, Yeole PG. *In vitro* and *in vivo* immunomodulatory activities of iridoids fraction from *Barleria prionitis* Linn. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(1):424-31.
- Grulich AE, Leeuwen MTV, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
- Harikrishnan R, Balasundaram C, Jawahar S, Heo MS. Immunomodulatory effect of *Withania somnifera* supplementation diet in the giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* (de Man) against *Aeromonas hydrophila*. *Fish Shellfish Immunol*. 2012a;32(1):94-100.
- Harikrishnan R, Kim DH, Hong SH, Mariappan P, Balasundaram C, Heo MS. Non-specific immune response and disease resistance induced by *Siegesbeckia glabrescens* against *Vibrio parahaemolyticus* in *Epinephelus bruneus*. *Fish Shellfish Immunol*. 2012b;33(2):359-64.
- Harikrishnan R, Kim JS, Balasundaram C, Heo Moon-Soo. Protection of *Vibrio harveyi* infection through dietary administration of *Pueraria thunbergiana* in kelp grouper, *Epinephelus bruneus*. *Aquaculture*. 2012c;324-25:27-32.
- Harikrishnan R, Kim JS, Kim MC, Dharaneedharan S, Kim DH, Hong SH, Song CY, Balasundaram C, Heo MS. Effect of dietary supplementation with *Suaeda maritima* on blood physiology, innate immune response, and disease resistance in olive flounder against *Miamiensis avidus*. *Exp Parasitol*. 2012d;131(2):195-203.
- Jiao L, Wan D, Zhang X, Li B, Zhao H, Liu S. Characterization and immunostimulating effects on murine peritoneal macrophages of oligosaccharide isolated from *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Ethnopharmacol*. 2012;144(3):490-6.
- Kaleeswaran B, Ilavenil S, Ravikumar S. Changes in biochemical, histological and specific immune parameters in *Catla catla* (Ham.) by *Cynodon dactylon* (L.). *J King Saud Univ - Science*. 2012;24(2):139-52.
- Kim SB, Chang BY, Jo YH, Lee SH, Han SB, Hwang BY, Kim SY, Lee MK. Macrophage activating activity of pyrrole alkaloids from *Morus alba* fruits. *J Ethnopharmacol*. 2013;145(1):393-6.
- Kouakou K, Schepetkin IA, Yapi A, Kirpotina LN, Jutila MA, Quinn MT. Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Alchornea cordifolia*. *J Ethnopharmacol*. 2013;146(1):232-42.
- Kovalhulk LCS. 2013. Indicações do uso de imunoglobulina intravenosa. [Acesso em: 21/03/2013]. Disponível em: [http://www.imunopediatria.org.br/download/imunoglobulina\\_intravenosa.pdf](http://www.imunopediatria.org.br/download/imunoglobulina_intravenosa.pdf)
- Krifa M, Bouhlel I, Ghedira-Chekir L, Ghedira K. Immunomodulatory and cellular anti-oxidant activities of an aqueous extract of *Limoniastrum guyonianum* gall. *J Ethnopharmacol*. 2013;146(1):243-9.
- Kumar S, Raman RP, Pandey PK, Mohanty S, Kumar A, Kumar K. Effect of orally administered azadirachtin on non-specific immune parameters of goldfish *Carassius auratus* (Linn. 1758) and resistance against *Aeromonas hydrophila*. *Fish Shellfish Immunol*. 2013;34(2):564-73.
- Kumar D, Arya V, Kaur, Bhat ZA, Gupta VK, Kumar V. A review of immunomodulators in the Indian traditional health care system. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012a;45:165-184.
- Kumar VS, Navaratnam V, Rajasekaran A, Nair N, Matharasi DSP, Narasimhan S, Ramachandran S. Isolation and characterization of glucosamine from *Azadirachta indica* leaves: An evaluation of immunostimulant activity in mice. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012b;2(3):S1561-7.
- Kushwaha S, Roy S, Maity R, Mallick A, Soni VK, Singh PK, Chaurasiya ND, Sangwan RS, Misra-Bhattacharya S, Mandal C. Chemotypical variations in *Withania somnifera* lead to differentially modulated immune response in BALB/c mice. *Vaccine*. 2012;30(6):1083-93.
- Lenzi RM, Campestrini LH, Okumura LM, Bertol G, Kaiser S, Ortega GG, Gomes EM, Bovo F, Zawadzki-Baggio SF, Stevan-Hancke FR, *et al*. Effects of aqueous fractions of *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. on macrophage modulatory activities. *Food Res Int*. 2013;53(2):767-79.
- Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBPD. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):67-80.
- Medina-Beltrán V, Luna-González A, Fierro-Coronado JA, Campa-Córdova AI, Peraza-Gómez V, Flores-Miranda MC, Rivera JNG. Echinacea purpurea and *Uncaria tomentosa* reduce the prevalence of WSSV in witheleg shrimp (*Litopenaeus vannamei*) cultured under laboratory conditions. *Aquaculture*. 2012;358(15):164-9.

- Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, de Souza AWS, Cruvinel WML, Andrade EC, da Silva NP. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(5):552-80.
- Nworu C, Esimone C, Temchura V, Toukam DK, Tenbusch M, Überla K. Adjuvant potentials of AcF1, an immunostimulant fraction of *Alchornea cordifolia* extract. *Planta Med.* 2010;76:651.
- Ökzan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr.* 2012;54(2):93-8.
- Pereira S. Efeito da desnutrição na resposta imune ao stress. *Nutricias. Rev Assoc Port Nut.* 2007;7:18-21.
- Pereira LP. Atividade anti-inflamatória de polissacarídeos isolados das plantas *Caesalpinia ferrea* e *Azadirachta indica*. [Dissertação]. Fortaleza: Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará; 2011.
- Picchiatti S, Bernini C, Belardinelli MC, Ovidi E, Taddei AR, Guerra L, Abelli L, Fausto AM. Immune modulatory effects of *Aloe arborescens* extract on the piscine SAF-1 cell line. *Fish Shellfish Immunol.* 2013;34(5):1335-44.
- Pivovar A, Chaiben CL, Gil FBD, Lima AAS. Oral *Kaposi's* sarcoma in immunosuppressed patients – report of cases. *RSBO.* 2013;10(1):89-95.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, *et al.* Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):976-89.
- Rezaee SAR, Cunningham C, Davison AJ, Blackburn DJ. *Kaposi's* sarcoma-associated herpesvirus immune modulation: an overview. *J Gen Virol.* 2006;87:1781-804.
- Sharma U, Bala M, Kumar N, Singh B, Munshib RK, Bhalerao S. Immunomodulatory active compounds from *Tinospora cordifolia*. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):918-26.
- Septon SE, Dhabhar FS, Keuroghlian AS, Giese-Davis J, McEwen BS, Ionan AC, Spiegel D. Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer. *Brain Behav Immun.* 2009;23(8):1148-55.
- Singh S, Yadav CPS, Noolvi MN. Immunomodulatory activity of butanol fraction of *Gentiana olivieri* Griseb. on Balb/C mice. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(6):433-7.
- Siqueira ES. Imunoglobulinas. Indicações e Efeitos Colaterais. Residência médica [Internet]. 2012 Jun 06 [Acesso em: 16/04/2013]. Disponível em: [http://www.paulomargotto.com.br/busca\\_resultado.php?busca=Imunoglobulinas&Submit=Buscar](http://www.paulomargotto.com.br/busca_resultado.php?busca=Imunoglobulinas&Submit=Buscar).
- Song SH, Min HY, Han AR, Nam JW, Seo EK, Park SW, Lee SH, Lee SK. Suppression of inducible nitric oxide synthase by (-)-isoeleutherin from the bulbs of *Eleutherine americana* through the regulation of NF-kB activity. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(3):298-302.
- Song X, Li CY, Zeng Y, Wu HQ, Huang Z, Zhang J, Hong RS, Chen XX, Wang LY, Hu XP, *et al.* Immunomodulatory effects of crude phenylethanoid glycosides from *Ligustrum purpurascens*. *J Ethnopharmacol.* 2012;144(3):584-91.
- Sunila ES, Hamsa TP, Kuttan G. Effect of *Thuja occidentalis* and its polysaccharide on cell-mediated immune responses and cytokine levels of metastatic tumor-bearing animals. *Pharm Biol.* 2011;49(10):1065-73.
- Talpur AD, Ikhwanuddin M, Bolong AMA. Nutritional effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on immune response of Asian sea bass, *Lates calcarifer* (Bloch) and disease resistance against *Vibrio harveyi*. *Aquaculture.* 2013;400(20):46-52.
- Talpur AD, Ikhwanuddin M. Dietary effects of garlic (*Allium sativum*) on haemato-immunological parameters, survival, growth, and disease resistance against *Vibrio harveyi* infection in Asian sea bass, *Lates calcarifer* (Bloch). *Aquaculture.* 2012;364(5):6-12.
- Talpur AD, Ikhwanuddin M. *Azadirachta indica* (neem) leaf dietary effects on the immunity response and disease resistance of Asian seabass, *Lates calcarifer* challenged with *Vibrio harveyi*. *Fish Shellfish Immunol.* 2013;34(1):254-64.
- Verma VK, Rani KV, Sehgal N, Prakash O. Immunostimulatory response induced by supplementation of *Ficus benghalensis* root powder, in the artificial feed the Indian freshwater murrel, *Channa punctatus*. *Fish Shellfish Immunol.* 2012;33(3):590-6.
- Wang JM, Ji LL, Branford-White CJ, Wang ZY, Shen KK, Liu H, Wang, ZT. Antitumor activity of *Dioscorea bulbifera* L. rhizome *in vivo*. *Fitoterapia.* 2012;83(2):388-94.
- Wu YR, Gong QF, Fang H, Liang WW, Chen M, He RJ. Effect of *Sophora flavescens* on non-specific immune response of tilapia (*GIFT Oreochromis niloticus*) and disease resistance against *Streptococcus agalactiae*. *Fish Shellfish Immunol.* 2013;34(1):220-7.
- Yogeeswaran A, Velmurugan S, Punitha SM, Babu MM, Selvaraj T, Kumaran T, Citarasu T. Protection of *Penaeus monodon* against white spot syndrome virus by inactivated vaccine with herbal immunostimulants. *Fish Shellfish Immunol.* 2012;32(6):1058-67.
- Xu C, Li Y, Dong M, Wu X, Wang X, Xiao Y. Inhibitory effect of *Schisandra chinensis* leaf polysaccharide against L5178Y lymphoma. *Carbohydr Polym.* 2012;88(1):21-5.

Recebido em 05 de julho de 2013

Aceito em 06 de maio de 2014

